

Gynäkologische Endokrinologie 2011 · 9:52–57  
 DOI 10.1007/s10304-011-0408-z  
 Online publiziert: 11. Februar 2011  
 © Springer-Verlag 2011

#### Redaktion

G. Griesinger, Lübeck

#### P. Stute

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern

## Kongressbericht zur 21. Jahrestagung der North American Menopause Society (NAMS) 2010

„Transition and Change – The Future Is Upon Us“

### Allgemeines

Die 21. Jahrestagung der North American Menopause Society (NAMS) vom 6. bis 9. Oktober 2010 in Chicago, IL, USA, stand unter dem Motto „Transition and Change – The Future Is Upon Us“. Tagungspräsidentin war Cynthia A. Stuenkel von der University of California in San Diego, CA. Der Präsident des wissenschaftlichen Komitees war Steven R. Goldstein von der New York University School of Medicine in New York, NY. Insgesamt fanden 11 Plenarsymposien mit geladenen Referenten, 1 Plenarsymposium mit der Präsentation der 6 besten Abstracts sowie 6 Parallelveranstaltungen mit Vorträgen der hierzu ausgewählten Abstracts statt. Während der gesamten Veranstaltung wurden darüberhinaus insgesamt 85 wissenschaftliche Poster präsentiert.

Wie schon 2009 wurde das Mentor-Mentee-Programm fortgesetzt, d. h. es wurden 6 neue „Paare“ gebildet, die gemeinsam ein wissenschaftliches Projekt realisieren und bei der Jahrestagung der NAMS 2011 präsentieren werden. Bei der 21. Jahrestagung 2010 wurden entsprechend die Studienergebnisse präsentiert, die aus dem Mentor-Mentee-Programm 2009/2010 hervorgegangen waren.

Bei der Industrieausstellung waren folgende Firmen, Fachgesellschaften und Buchverlage vertreten: Abbott, American Express OPEN, Amerifit Brands Inc., Amgen USA, Ascend Therapeutics Inc., Azur Pharma Inc., Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Bellevue Pharmacy, Beutlich LP Pharmaceuticals, Böhringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Enzymatic Therapy Inc., die Food and Drug Adminis-

tration Office of Women's Health, die International Menopause Society, Laclede Inc., Lilli USA LLC, Menopause/Lippincott Williams & Wilkins, MiddlesexMD, Novo Nordisk Inc., Novogyne Pharmaceuticals, Pfizer Inc., Pharmavite LLC, Teva Women's Health, Upsher-Smith Laboratories Inc., Warner Chilcott und Watson.

Die 22. Jahrestagung der NAMS wird vom 21. bis 24. September 2011 in Washington D. C. stattfinden. Abgabefrist für Abstracts ist der 30. April 2011.

Im Folgenden wird auf die Inhalte einzelner Plenarsymposien eingegangen.

### Plenarsymposium „Breast Cancer Screening & Prevention“

Laura Esserman von der University of California in San Francisco, CA, ging auf die Kontroverse des Mammographiescreenings ein. Das Screeningprogramm kostet in den USA 7–10 Billionen Dollar pro Jahr. Aufgrund der Heterogenität der Mammakarzinome werden jedoch nicht alle Tumoren entdeckt. Insbesondere die Intervallkarzinome treten bei jüngeren Frauen auf: In der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren werden 43% der Intervallkarzinome diagnostiziert, in der Altersgruppe von 70 bis 74 Jahren dagegen nur 16%. Mit der Einführung des Mammographiescreenings stieg die Detektionsrate des duktuellen Carcinoma in situ (DCIS) um den Faktor 500 an. Auch auf die Interpretationsschwierigkeiten der Mammographieergebnisse wurde eingegangen. Wird die Diagnose BI-RADS IV gestellt, so liegt mit einer großen Schwankungsbreite von 2 bis 95% letztendlich histologisch ein Mammakarzinom bzw. DCIS vor. Die beobachtete Abnahme der Mammakar-

zinom mortalität wurde in einer norwegischen Studie zuletzt nur teilweise – etwa zu einem Drittel – auf das Screening zurückgeführt. Größer und bedeutender sind die Fortschritte in Bezug auf die Therapiemöglichkeiten, die in den interdisziplinären Tumorzentren festgelegt werden.

### ► Nur wenige Frauen nutzen Tamoxifen und Raloxifen zur Chemoprävention des Mammakarzinoms

D. Lawrence Wickerham von der Drexel University School of Medicine in Pittsburgh, PA, ging auf die Möglichkeiten der Mammakarzinomprävention ein. Auch wenn sich das Screening und die Behandlungsmöglichkeiten von Brustkrebs verbessert haben, sterben in den USA derzeit jährlich etwa 40.000 Frauen an dieser Erkrankung. Die effektivste Prävention des Mammakarzinoms ist sicherlich die prophylaktische Mastektomie. Da es sich um einen drastischen und irreversiblen Eingriff handelt, ist sie einem bestimmten Kollektiv mit stark erhöhtem Risiko vorbehalten, beispielsweise BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen. Neben dem operativen Präventionsansatz besteht die Möglichkeit der medikamentösen Vorbeugung. So haben verschiedene Phase-III-Studien gezeigt, dass durch die Gabe von selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) eine relativ große Zahl von Mammakarzinomen bei Frauen mit erhöhtem Risiko verhindert werden können. Obwohl die Food and Drug Administration (FDA) Tamoxifen und Raloxifen zur Chemoprävention des Mammakarzinoms zugelassen hat, nutzen nur wenige Frauen diese Möglich-

keit. Hierfür gibt es mehrere Gründe. Ein wesentliches Problem liegt in der effektiven Identifizierung der richtigen „Kandidatinnen“, bei denen die Vorteile einer Chemoprävention die potenziellen Risiken des Medikaments eindeutig überwiegen. In der Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) wurden Tamoxifen und Raloxifen hinsichtlich der präventiven Wirkung bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko verglichen. Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 81 Monaten wurde gezeigt, dass Tamoxifen 20 invasive und 20 nichtinvasive Mammakarzinome pro 1000 Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko verhindert. Im selben Kollektiv sind 2,25 zusätzliche Endometriumkarzinome (bei Frauen mit intaktem Uterus) und 3,3 zusätzliche thromboembolische Ereignisse zu erwarten. Wiegt man nun die Vorteile (40 schwerwiegende, positive Ereignisse) gegen die Risiken (5,5 schwerwiegende, negative Ereignisse) auf, ergibt sich ein Nutzen-Risiko-Verhältnis von etwa 7:1. Unter Raloxifen werden im gleichen Kollektiv 15 invasive und 16 nichtinvasive Mammakarzinome verhindert, ohne dass sich dabei das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht. Bei 2,47 zusätzlichen thromboembolischen Ereignissen liegt für Raloxifen das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei etwa 13:1. Diese Daten weisen auf einen hohen Nettonutzen für Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko hin.

### Plenarsymposium „WHO & FRAX“

Marjorie M. Luckey vom Mount Sinai Medical Center New York, NY, ging im Rahmen dieses Symposiums auf die Bedeutung des Online-Tools FRAX® in der Praxis ein. Die auf dem Markt befindlichen Präparate zur Osteoporosetherapie sind mit Ausnahme von Raloxifen erst ab einem T-Score  $\leq -2,5$  zugelassen. Eine wesentliche Frage ist demnach, wie Frauen mit Osteopenie behandelt werden sollen. Etwa 34 Mio. Amerikanerinnen sind betroffen. Das tatsächliche Frakturrisiko ist für den Einzelnen sehr unterschiedlich und hängt von weiteren Risikofaktoren ab. Zu diesen zählen z. B.:

- Alter,
- frühere Frakturen (nur Frakturen ab dem 40. Lebensjahr; Zehen-, Finger- und Gesichtsfrakturen sind ausgeschlossen),

- Familienbelastung,
- aktueller Nikotinabusus,
- Glukokortikoidtherapie und
- rheumatoide Arthritis.

Vor allem in den 3–4 Jahren direkt nach der Menopause sinkt die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule um 10–12%. Im Bereich der Hüfte verringert sie sich um 6–10%. Ein 10%iger Knochendichteverlust entspricht in etwa –1 Standardabweichung im T-Score. Die als Antidepressiva eingesetzten Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) verdoppeln das Oberschenkelhalsfrakturrisiko wahrscheinlich aufgrund einer Interaktion von Serotonin mit dem Osteoblastenstoffwechsel.

Mit dem von der WHO entwickelten FRAX®-Algorithmus werden das absolute 10-Jahresrisiko für Hüftfrakturen und das 10-Jahresrisiko für weitere schwere Frakturen (Hüfte, Wirbelsäule, Unterarm, proximaler Humerus) abgeschätzt. Eingerechnet werden klinische Risikofaktoren und die Knochendichte des Oberschenkelhalses, um ein individuelles Risiko für osteoporotische Frakturen zu ermitteln. Die Knochendichte der Wirbelsäule wird nicht berücksichtigt, d. h. „FRAX® ist rückgratlos“ („FRAX® is spineless“). FRAX® ist bis heute das beste Tool, da es leicht erfassbare Risikofaktoren berücksichtigt, für beide Geschlechter zulässig ist und weltweit validiert wurde. Es bestehen jedoch auch Einschränkungen. In Einzelfällen wird das Frakturrisiko unter- bzw. überschätzt. Zudem kann FRAX® nur bei unbehandelten Patienten eingesetzt werden (Ausnahme: Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation) und ist lediglich bei über 40-jährigen Patienten aussagekräftig. Die Zukunft des Tools wird ganz wesentlich davon abhängen, inwiefern ein hoher FRAX®-Score im Verlauf auf eine spezifische Therapie reagiert. Validierungsdaten werden dringend benötigt. Auch liefert FRAX® keine Therapieempfehlung, da hierfür länderspezifische Kosteneffektivitätsmodellierungen notwendig sind. Das Leitlinienkomitee der National Osteoporosis Foundation (NOF), das neben der NOF auch deren Kooperationspartner, die International Society for Clinical Densitometry (ISCD) und die American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), repräsentiert, hat eine solche Modellierung vorgenommen. Dem-

entsprechend wird eine pharmakologische Behandlung empfohlen, wenn:

1. eine frühere Fraktur an Hüfte oder Wirbelkörpern aufgetreten ist,
2. ein T-Score  $\leq -2,5$  an Hüfte oder Wirbelsäule gemessen wird sowie
3. die Knochendichte erniedrigt ist und das FRAX®-basierte 10-Jahresfrakturrisiko  $\geq 3\%$  an der Hüfte oder  $\geq 20\%$  für schwerwiegende Frakturen beträgt.

Diesen neuen Empfehlungen gemäß gelten im Vergleich zu früheren Leitlinien etwa 10% weniger Frauen und Männer als therapiebedürftig. Von der fehlenden Behandlungsbedürftigkeit sind v. a. jüngere Frauen zwischen 50 und 60 Jahren betroffen.

Nelson B. Watts vom Bone Health & Osteoporosis Center an der University of Cincinnati, OH, ging auf die Thematik der individuellen Osteoporosetherapie ein. Die besten Wirksamkeitsdaten zur sekundären und tertiären Frakturprävention liegen für die bewährten Substanzen Alendronat, Risedronat und Zoledronat sowie für das 2010 zugelassene Denosumab vor. Aber auch andere Faktoren wie Kosten, Applikationsmodus, Sicherheit und Verträglichkeit spielen bei der Wahl eines Präparats eine Rolle. Berichte in der Laienpresse über mögliche Nebenwirkungen, etwa unter Einnahme von Bisphosphonaten, haben dafür gesorgt, dass einige Patienten ihre Medikation selbstständig beendet haben. In diesem Kontext wird weiterhin über Kiefernekrosen in Folge einer Behandlung mit dieser Wirkstoffgruppe diskutiert. Anschaulich dargestellt wurde, dass es wahrscheinlicher ist, einem Mord zum Opfer zu fallen, als im Rahmen einer Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten eine Kiefernekrose zu erleiden. Aber auch bei derartigen Kontroversen rückt die Frage nach der Therapiedauer in den Mittelpunkt. Von einigen Experten wird für einzelne, mit Bisphosphonaten behandelte Patienten ein sogenannter „drug holiday“ nach 5 bis 10 Jahren Therapiedauer empfohlen.

### Plenarsymposium „Understanding & Managing the Metabolic Syndrome“

Über das metabolische Syndrom referierte zunächst Peter P. Toth von der University of Illinois School of Medicine in Peoria, IL. Es stellt einen wesentlichen Risikofak-

tor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. So sind das Risiko für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis und die Gesamtmortalität um den Faktor 2–3 erhöht. Außerdem steigt das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ II oder eine Steatose der Leber, des Herzens und des Skelettmuskels zu entwickeln. In den USA erfüllt etwa 1 Drittel der Frauen die Kriterien eines metabolischen Syndroms. Eine zentrale Bedeutung kommt dabei der Adipositas zu. Sie ist der Hauptgrund für die Entwicklung einer peripheren Insulinresistenz. Normalerweise bindet Insulin an seinen Rezeptor und aktiviert so eine intrazelluläre Signalkaskade, die schließlich die Expression von Glukosetransportern (GLUT)-Proteinen an der Zelloberfläche stimuliert. GLUT-Proteine fördern die zelluläre Glukoseaufnahme. Bei einer Insulinresistenz ist diese intrazelluläre Signalkaskade verändert und die Expression der GLUT-Proteine gestört. Eine Hyperglykämie ist die Folge. Von der Insulinresistenz betroffene, viszerale Adipozyten werden darüber hinaus zunehmend zu einer Quelle freier Fettsäuren, da Insulin nicht mehr die Aktivität der hormonsensitiven Lipase moduliert. In der Folge strömen freie Fettsäuren in die portale Zirkulation, die Bildung von Triglyzeriden und Glukose nimmt zu. Die überschüssigen Triglyzeride werden in Very-low-density-Lipoproteinen (VLDL) verpackt und in die zentrale Zirkulation sezerniert. Aufgrund des insulinresistenzbedingten Funktionsverlusts der Lipoproteinlipase ist die VLDL-Lipolyse beeinträchtigt. Die Triglyzeridkonzentration im Serum steigt kontinuierlich. High-density-Lipoproteine (HDL) und Low-density-Lipoproteine (LDL) werden zunehmend mit Triglyzeriden beladen. Dies führt letztendlich zu einem HDL-Katabolismus und der Produktion einer großen Zahl an Small-density-LDL-Partikeln, welche die atherogene Dyslipidämie verstärken. Der im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz auftretende Blutdruckanstieg ist das Ergebnis:

- einer erhöhten renalen Natriumrückresorption mit Zunahme des intravasalen Volumens,
- eines erhöhten zentralen Sympathikustonus,
- der gesteigerten Angiotensinogensynthese in viszeralen Adipozyten sowie

- einer schweren, diffusen und systemischen endothelialen Dysfunktion.

In Folge der endothelialen Dysfunktion nimmt der oxidative und inflammatorische Tonus im gesamten kardiovaskulären System zu, was mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische Veränderungen und deren Folgen (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Mortalität) verbunden ist. Gewichtsreduktion, Sport, Nikotinentzug und die Einnahme von Insulinsensitizern wie Metformin vermögen eine Insulinresistenz zu vermindern bzw. zu beseitigen.

### Plenarsymposium „Sleep Disturbances in Menopausal Women: Beyond Vasomotor Symptoms“

Die Referenten dieses Symposiums waren James J. Herdegen von der University of Illinois at Chicago in Chicago, IL, Timothy A. Roehrs von der Wayne State University in Detroit, MI, und John W. Winkelmann vom Brigham & Women's Hospital in Boston, MA.

James J. Herdegen referierte über Schlafapnoe und schlafbezogene Atmungsstörungen [“sleep-disordered breathing“ (SDB)]. Symptomatik und Prävalenz des SDB zeigen geschlechtsspezifische Unterschiede. Während der reproduktiven Phase sind Frauen seltener als Männer betroffen (Verhältnis Männer:Frauen 2–3:1), wohingegen die Prävalenz bei postmenopausalen Frauen der von Männern entspricht. Die SDB ist mit kardiovaskulären Erkrankungen, einer niedrigeren Lebensqualität und Insulinresistenz assoziiert. Das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung inklusive der arteriellen Hypertonie scheint bei SDB um den Faktor 2–3 erhöht zu sein. Die Diagnostik basiert vor allem auf der Polysomnographie unter standardisierten Bedingungen. Einen wesentlichen Therapieansatz der SDB stellt die Anwendung von nasalem „continuous positive airway pressure“ (C-PAP) dar. Die Compliancerate ist jedoch mit 50–60% niedrig.

Im zweiten Vortrag sprach Timothy A. Roehrs über Schlaflosigkeit (Insomnie) und andere Schlafstörungen. Menopausale Schlafstörungen können verursacht werden durch:

- vasomotorische Beschwerden,

- primäre Schlafstörungen (Schlafapnoe und Restless-legs-Syndrom),
- primäre Insomnie (präexistent oder Beginn in der Lebensmitte) und
- Insomnie im Zusammenhang mit Affekt- oder Angststörungen.

Die meisten epidemiologischen Studien zeigen eine Zunahme von Schlafstörungen zum Zeitpunkt der Menopause. Diese Beobachtungen konnten jedoch nicht experimentell bestätigt werden. An der Wayne State University in Detroit wurden Studien zum postmenopausalen Schlaf durchgeführt, die u. a. ergaben, dass sich symptomatische und asymptotische postmenopausale sowie prämenopausale Frauen gleichen Alters hinsichtlich verschiedener Schlafparameter, der Tagesmüdigkeit und der Tagesperformance nicht unterscheiden. In einer Folgestudie wurde das durch Hitzewallungen ausgelöste Erwachen in Abhängigkeit von den Nachthälften genauer untersucht. Diese Unterscheidung ist notwendig, da der REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte ausgeprägter ist und thermoregulatorische Reaktionen wie Schwitzen und periphere Vasodilatation, die an der Genese von vasomotorischen Beschwerden beteiligt sind, unterdrückt werden. Wie vermutet traten in dieser Studie Hitzewallungen in der zweiten Nachthälfte nach dem Erwachen auf, während in der ersten Nachthälfte Hitzewallungen vor dem Aufwachen auftraten und daher das Aufwachen auslösen konnten. Die besten Prädiktoren für die objektive Schlafqualität sind die Anzahl der Apnoephasen, Beinbewegungen und das Erwachen ( $R^2=0,44$ ;  $p<0,001$ ). Die besten Prädiktoren für die subjektive Schlafqualität sind der Hamilton-Anxiety-Score und die Anzahl von Hitzewallungen in der ersten Nachthälfte ( $R^2=0,19$ ;  $p<0,001$ ). Diese aktuellen Daten erklären die Diskrepanz zwischen experimentellen Studien, die nicht zwischen Nachthälften unterscheiden, und subjektiv als progredient empfundenen Schlafstörungen während der Menopause. Ganz entscheidend ist also die Identifizierung der genauen Ursache der Schlafstörung bzw. Schlaflosigkeit bei peri- und postmenopausalen Frauen, um eine kausale Therapie zu ermöglichen.

Im dritten Vortrag ging John W. Winkelmann auf das Restless-legs-Syndrom (RLS) ein. Das RLS ist eine sensomotori-

sche, neurologische Erkrankung, von der 3–5% der erwachsenen Bevölkerung in klinisch relevantem Maße betroffen sind. Die 4 diagnostischen Kriterien sind:

1. der Zwang, die Beine zu bewegen (meist verbunden mit einer Beindysästhesie),
2. der Beginn oder die Zunahme der Beschwerden mit der Immobilität,
3. eine Reduktion der Beschwerden, zumindest vorübergehend, durch Bewegung und
4. eine im Vergleich zum Tag verstärkte Symptomatik in der Nacht.

Ein Hauptproblem des RLS ist eine resultierende Ein- bzw. Durchschlafstörung. Das RLS ist mit einer Reduktion der Lebensqualität und einem erhöhten Risiko für Angststörungen, depressive Störungen und kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden. Risikofaktoren sind:

- Alter,
- weibliches Geschlecht,
- familiäre Belastung,
- Antidepressiva,
- Eisenmangel,
- Schwangerschaft und
- terminale Nierenerkrankungen.

Pathogenetisch lässt sich das RLS auf 3 Faktoren zurückführen: genetische Belastung, Eisenmangel und Störungen im Dopaminmetabolismus. Mithilfe verschiedener Methoden gelang es, den zerebralen Eisengehalt zu untersuchen. Er scheint beim RLS erniedrigt zu sein, auch wenn die Serum-eisenparameter oft im normalen Bereich liegen. Dieser Sachverhalt weist auf einen gestörten zerebralen Eisentransport oder -metabolismus hin. Bildgebende Verfahren lassen des Weiteren eine Störung des nigrostriatalen dopaminergen Signalwegs, v. a. des Dopamintransports, vermuten. Eisen ist für die normale zerebrale Dopaminfunktion relevant, sodass hier eine Verbindung zwischen diesen beiden pathogenetischen Faktoren liegen könnte. In der Therapie des RLS werden verschiedene Ansätze verfolgt:

- orale Eisensupplementation, z. B. bei Ferritinspiegeln  $<45 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,
- Dopaminagonisten wie Ropinirol und Pramipexol (FDA-Zulassung),
- Antikonvulsiva wie Gabapentin und Pregabalin sowie

- Opiate wie Oxycodon, Codein oder Methadon.

Dopaminagonisten zeigen eine zügige Wirksamkeit bezüglich der RLS-Symptomatik. Allerdings erschwert eine potenzielle Toleranzentwicklung und Symptomaggravierung, d. h. beispielsweise ein früherer Symptombeginn im Tagesverlauf, die Behandlung bei einigen Patienten.

### Plenarsymposium „Estrogen: Where is the Pendulum Now?“

Margery L. S. Gass, die geschäftsführende Direktorin der NAMS, vom Cleveland Clinic Center for Specialized Women's Health in Cleveland, OH, ging auf das aktuelle Positionspapier der NAMS zur Hormontherapie von 2010 ein. Es ist das sechste Positionspapier seit 2002. Neu ist, dass bei der Entwicklung des aktuellen Papiers die Zusammenarbeit mit anderen medizinischen Fachgesellschaften gesucht wurde. Hierzu zählen u. a. die Endocrine Society, die American Medical Women's Association (AMWA), die HealthyWomen (ehemals The National Women's Health Resource Center), die National Association of Nurse Practitioners in Women's Health (NPWH) und die Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC). Ein Delegierter einer jeden Fachgesellschaft saß im Komitee für die Erstellung des Positionspapiers. In den Empfehlungen von 2010 wurden erstmals Lungen- und Ovarialkarzinome thematisiert.

Donna Shoupe von der University of Southern California Keck School of Medicine in Los Angeles, CA, legte in ihrem Vortrag den Fokus auf die individualisierte Hormontherapie. Hierzu gab sie zunächst einen Überblick, wie sich der Einsatz der Hormontherapie in den vergangenen Jahren gewandelt hat. Allseits bekannt ist, dass sich die tägliche Praxis der Hormontherapie nach der Veröffentlichung der WHI-Teilergebnisse im Juli 2002 abrupt geändert hat. Es bildete sich der neue Konsens, dass die mit einer Hormontherapie assoziierten Risiken in einer nicht akzeptablen Weise erhöht sind. So wurde Frauen im Allgemeinen von einer Hormontherapie abgeraten. Und wenn doch eine Hormontherapie befürwortet wurde, dann nur

über einen kurzen Zeitraum zur Reduktion klimakterischer Beschwerden. Diese Haltung gegen Östrogene war jedoch nicht allgemein akzeptiert. Die positiven Einflüsse von Östrogenen auf den Knochen und die urogenitale Gesundheit stellen wesentliche Gründe für die Fortsetzung einer Hormontherapie auch nach den frühen postmenopausalen Jahren dar. Zudem können die zahlreichen Studien, die eine signifikante Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und Demenzen nachweisen, nicht ignoriert werden. Die Herausforderung liegt also darin, die signifikant positiven Studienergebnisse mit den signifikant negativen Befunden in Einklang zu bringen und das Wissen für die Erstellung eines individuellen Nutzen-Risiko-Profiles für die postmenopausale (Langzeit-)Östrogen-therapie zu nutzen. Die derzeit allgemein akzeptierte Hypothese des „window of opportunity“ besagt, dass der Zeitpunkt der Östrogeninitiation von wesentlicher Bedeutung ist. Verschiedene Studien über Osteoporose, urogenitale Atrophie, Demenz und kardiovaskuläre Erkrankungen deuten darauf hin, dass das optimale Nutzen-Risiko-Profil dann gegeben ist, wenn eine Östrogen-therapie innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause begonnen wird. Weitere Faktoren, die in die Kosten-Nutzen-Kalkulation einbezogen werden müssen, sind die Östrogendosis und der Applikationsmodus. Eine niedrig dosierte Östrogen-therapie ist mit minimalen Nebenwirkungen und geringeren Risiken verbunden. Dabei bleibt die präventive Wirkung, z. B. auf den Knochen, erhalten. Eine transdermale Östrogen-therapie ist von Vorteil, da der hepatische First-pass-Effekt vermieden wird. Im Moment laufen wichtige Studien, die die Hypothese des „window of opportunity“ der Östrogene im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen weiter untersuchen. Es wird allerdings noch einige Jahre dauern, bis Daten vorliegen.

### Die Östrogendosis und der Applikationsmodus müssen in die Kosten-Nutzen-Kalkulation einbezogen werden

Richard H. Karas vom Molecular Cardiology Research Institute in Boston, MA, referierte speziell über den Einfluss von Östrogenen auf kardiovaskuläre Erkrankungen.



Die physiologischen Effekte der Östrogene werden über die Östrogenrezeptoren ER- $\alpha$  und ER- $\beta$  vermittelt. Beide Rezeptoren werden vom kardiovaskulären System exprimiert. Studien an Knock-out-Mäusen haben gezeigt, dass sowohl ER- $\alpha$  als auch ER- $\beta$  wichtige Prozesse im kardiovaskulären System regulieren. Knock-out-Mäuse mit deaktiviertem ER- $\alpha$ -Gen sind beispielsweise nicht vor vaskulären Läsionen geschützt, wenn Östrogene verabreicht werden. Knock-out-Mäuse mit deaktiviertem ER- $\beta$ -Gen entwickeln eine signifikante arterielle Hypertonie. Studien an Primaten zeigen einen antiarteriosklerotischen Effekt der postmenopausalen Hormontherapie. Die Arbeiten zeigen aber auch, dass der positive Effekt verloren geht, wenn der Therapiestart über die perimenopausale Periode hinweg verzögert wird oder wenn sich bereits eine signifikante Arteriosklerose vor Beginn der Behandlung entwickelt hat.

### Plenarsymposium „Overactive Bladder“

Mary M. T. South von der University of Cincinnati in Cincinnati, OH, ging auf das Thema des Blasentrainings und dessen Erfolgsaussichten ein. Bei der überaktiven Blase [“overactive bladder (OAB)“] treten unfreiwillige Detrusorkontraktionen mit den Symptomen:

- Harndrang,
- gesteigerte Miktionsfrequenz,
- Nykturie und
- Inkontinenz

auf. Die Ätiologie ist oft nicht bekannt. In der Therapie am häufigsten eingesetzt werden Anticholinergika, die jedoch aufgrund von dosisabhängigen Nebenwirkungen oft mit einer hohen Abbruchrate verbunden sind. Aber auch im Falle einer erfolgreichen medikamentösen Therapie müssen die Patientinnen häufig lernen, wie der Harndrang, der mit einem Blasenspasmus verbundenen ist, kontrolliert werden kann. Wird eine Patientin zur Bewältigung der Drangepisoden mit verschiedenen Strategien, z. B. Verhaltenstraining, Biofeedback und Beckenbodenrehabilitation, ausgerüstet, verbessern sich das Selbstbestimmungsgefühl und die Lebensqualität deutlich.

Peter K. Sand von der University of Chicago in Chicago, IL, legte im zweiten

Beitrag den Fokus auf die Behandlung der nicht trainierbaren Blase. Die Therapiestrategien umfassen:

- Verhaltens- und Pharmakotherapie,
- Beckenbodenelektrostimulation sowie
- chemische oder elektrische Neuromodulation.

Eine Verhaltenstherapie mit Blasendiät und zeitlich vorgegebenen Miktionen kann die OAB signifikant verbessern und die Dranginkontinenz bei bis zu 40–50% der Frauen beheben. Mit einer Kombination aus Pharmako- und Verhaltenstherapie wurden im Vergleich zur Monotherapie größere Erfolge erzielt. Die Pharmakotherapie der OAB umfasst primär antimuskarinerge Substanzen. Hierzu zählen Direkt- und Retardpräparate von Oxybutynin, Tolterodin und Trosipium. Die Substanzen Solifenacin, Darifenacin und Fesoterodin wurden ebenfalls von der FDA für die Behandlung der OAB zugelassen. Manchmal ist auch der Einsatz trizyklischer Antidepressiva und Spasmolytika erfolgreich. Allerdings sind diese Präparate häufiger mit Nebenwirkungen verbunden als die neuen Antimuskarinergika, welche die Inkontinenzepisoden um etwa 60–80% und die Miktionsfrequenz um 15–22% reduzieren sowie das Miktionsvolumen um 9–27% erhöhen können. Weitere Studien zeigten, dass mithilfe der Beckenbodenelektrostimulation effektiv die Dranginkontinenz bei 40–50% der Patientinnen reduziert werden kann. Da nicht immer eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen gewährleistet ist, wird dieses Verfahren jedoch selten eingesetzt. Bei Therapieversagen oder -inakzeptanz sind möglicherweise die posteriore tibiale Nervenstimulation oder die sakrale Neuromodulation erfolgreich. Das Botulinumtoxin ist für diese Indikation nicht von der FDA zugelassen. Es besitzt jedoch mit einer Trockenheitsrate von 10–50% in Abhängigkeit von Dosierung und Inkontinenzschweregrad ebenfalls eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung der refraktären OAB bei idiopathischen oder neurologischen OAB-Patientinnen. Wird das gesamte Therapieportfolio genutzt, beträgt die kumulative Erfolgsrate >90%. Weitere in der Entwicklung befindliche Medikamente, beispielsweise  $\beta_3$ -Agonisten, könnten den therapeutischen Index in der Zukunft noch anheben.

### Plenarsymposium „Sexual Quality of Life with Aging“

Jan L. Shifren vom Massachusetts General Hospital in Boston, MA, thematisierte im ersten Beitrag des Symposiums Prävalenz, Prädiktoren und Störungen der weiblichen Sexualfunktion. Groß angelegte epidemiologische Studien zum Lebensverlauf haben gezeigt, dass die Sexualfunktion und das sexuelle Interesse typischerweise mit dem Alter, der Menopause und der Partnerschaftsdauer abnehmen. Allerdings nimmt auch der sexualitätsbezogene Stresslevel invers zur Zunahme sexueller Funktionsstörungen mit dem Alter ab. Psychosoziale Faktoren, beispielsweise:

- früherer oder derzeitiger seelischer oder sexueller Missbrauch,
- frühere oder derzeitige behandelte oder unbehandelte Depression und
- emotionaler Stress,

korrelieren i.A. mit sexuellen Funktionsstörungen wie Erregungsstörungen und Libidoreduktion. In einigen Studien kommt dem objektiven und subjektiven Gesundheitszustand sowie den Komorbiditäten und Lifestylefaktoren eine wesentliche Rolle zu. Der aktuellen PRESIDE-Studie zufolge sucht weniger als die Hälfte aller Frauen mit sexuellen Funktionsstörungen aktiv Hilfe. In den meisten Fällen initiiert nicht der Haus- oder Frauenarzt das Thema, sondern die hilfesuchende Frau. Aber lediglich 6% der Betroffenen vereinbaren nur aufgrund dieser Beschwerden einen Arzttermin.

### ➤ Weniger als die Hälfte aller Frauen mit sexuellen Funktionsstörungen sucht aktiv Hilfe

Sheryl A. Kingsberg von der Case Western Reserve University in Cleveland, OH, referierte über die Diagnostik und Therapie der sexuellen Funktionsstörungen bei Frauen. In allen Altersgruppen sind diese Störungen meist unterdiagnostiziert und untertherapiert. Ein Hauptgrund ist die fehlende Kommunikationsfähigkeit zwischen Arzt und Patient. Viele Ärzte fühlen sich für Beratungsgespräche zu sexuellen Problemen nicht adäquat ausgebildet. Sie fürchten zeitintensive Gespräche oder wollen ihre Patientin nicht in eine peinliche Situation bringen. Im Vortrag wur-

de auf die verschiedenen Modelle der sexuellen Reaktion (der Frau) eingegangen, die Mitte der 1960er-Jahre von Masters u. Johnson entwickelt worden waren. Singer Kaplan und Lief und zuletzt Basson entwickelten die Modelle unabhängig voneinander weiter. Es gibt verschiedene schnelle Screeningverfahren für die weibliche sexuelle Dysfunktion. Oftmals können die Fragebögen von der Patientin selbst ausgefüllt werden. Die Therapieoptionen umfassen psychologische, pharmakologische, körperliche und alternative Ansätze.

### **Plenarsymposium „Menopause Symptoms: Basic Science & Clinical Considerations for the Peri- & Postmenopausal Effect of Soy, Soy Isoflavones & their Metabolites“**

Phytoöstrogene ähneln in ihrer Struktur synthetischen und natürlichen Östrogenen und binden an Östrogenrezeptoren, wobei eine höhere Affinität zu ER- $\beta$  besteht. Zur Behandlung von menopausalen Beschwerden werden aus der Gruppe der Phytoöstrogene vor allen Dingen die Isoflavone (Genistein, Daidzein und Glycitein) eingesetzt. Die bisherigen Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Isoflavonen bei vasomotorischen Beschwerden sind widersprüchlich. Die Diskrepanz ist möglicherweise auf zum Teil kleine Patientenkollektive, unterschiedliche Isoflavondosen und die variable Prävalenz von Hitzewallungen bei Studienbeginn zurückzuführen. Eine aktuelle randomisierte, kontrollierte Studie, in der relativ jungen menopausalen Frauen hoch dosierte Isoflavone verabreicht wurden, zeigte nicht nur eine Verbesserung der vasomotorischen Beschwerden, sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität und der sexuellen Symptome. Ziel zukünftiger Studien sollte die Identifizierung der optimalen Isoflavondosierung zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden sein. Zudem sollte eine Antwort auf die Frage gefunden werden, ob die seit der Menopause vergangene Zeitspanne den Therapieerfolg beeinflusst.

### **Plenarsymposium „Vitamin D: Spotlight on the Sunshine Vitamin“**

Jane A. Cauley von der University of Pittsburgh in Pittsburgh, PA, ging auf die Zu-

sammenhänge zwischen Vitamin D, Stürzen und Knochengesundheit ein. Das Lebenszeitrisko für eine Fraktur von Schulter, Unterarm, Hüfte oder Wirbelsäule beträgt für Frauen und Männer ab dem 45. Lebensjahr 47% bzw. 24%. Die meisten Frakturen sind eine Folge von Stürzen. Somit muss die Frakturprävention auch das Sturzrisiko berücksichtigen. Ein Vitamin-D-Mangel ist bei älteren Erwachsenen sehr verbreitet. Der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) ist der beste Indikator für den Vitamin-D-Status. Zurzeit gibt es (noch) keinen Konsens bzgl. eines 25-OHD-Grenzwerts, bei dessen Unterschreitung die Diagnose Vitamin-D-Mangel gerechtfertigt ist. Gemäß der International Osteoporosis Foundation (2010) liegt ein Vitamin-D-Mangel vor, wenn der 25-OHD-Spiegel  $<20 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  liegt. Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung ist bei 25-OHD-Werten  $>30 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  gegeben. Dagegen hat das NIH Office of Dietary Supplement 2009 niedrigere Grenzwerte definiert: Als Mangelzustand werden Konzentrationen  $<10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  gewertet, während Konzentrationen  $>15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  als adäquater Vitamin-D-Status angesehen werden. Aktuelle prospektive Observationsstudien haben jedoch ein erhöhtes Hüftfrakturrisiko bei älteren Kaukasiern (Männer und Frauen) gezeigt, wenn der 25-OHD-Spiegel  $<20 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  liegt. Die meisten Studien beschränken sich auf die Untersuchung von Kaukasiern. In verschiedenen ethnischen Gruppen könnten auch unterschiedliche Zusammenhänge zwischen 25-OHD-Serumwerten und Frakturen bestehen. Es gibt zahlreiche Metaanalysen zu Vitamin-D-Supplementation und Frakturen. Die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) schlussfolgerte in 2 Berichten von 2007 und 2009, dass eine Vitamin-D-Supplementation in Kombination mit Kalzium die Frakturrate bei institutionalisierten Bevölkerungsgruppen effektiv reduzieren kann. Entsprechende Belege für allein oder in Familien lebende Personen sind weniger eindeutig. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2009 kam zu dem Schluss, dass die alleinige Vitamin-D-Therapie unzureichend in Bezug auf die Frakturprävention ist. Der AHRQ-Bericht geht jedoch nicht auf die Vitamin-D-Dosis ein. Möglicherweise beeinflusst Vitamin D das Frakturrisiko, indem es das Sturzrisiko redu-

ziert. Der AHRQ-Report von 2007 präsentiert einen mäßigen Beweis für eine inverse Assoziation von 25-OHD und Stürzen.

Joanne E. Manson vom Brigham and Women's Hospital in Boston, MA, referierte über die Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Malignomen sowie kardiovaskulären Erkrankungen. Der positive Effekt von Vitamin D auf die Knochengesundheit ist gut dokumentiert. Des Weiteren liegen Daten zum Einsatz von Vitamin D zur Prävention von:

- Malignomen,
- koronarer Herzkrankheit (KHK),
- Hypertonie,
- Diabetes mellitus,
- Depressionen,
- Infektionen und
- Autoimmunerkrankungen

vor. Meist wurden die Untersuchungen in vitro, an Tiermodellen oder als epidemiologische Observationsstudien durchgeführt. Dennoch befürworten viele Experten eine höhere Vitamin-D-Dosierung als allgemein empfohlen wird. Die wachsende Begeisterung für die Vitamin-D-Supplementation unterstreicht nochmals den dringenden Bedarf an klinischen Studien, die groß genug angelegt sind, um chronische Erkrankungen als Endpunkte erfassen zu können. Auch sollten die früheren ernüchternden Erfahrungen, z. B. mit Mikronährstoffen ( $\beta$ -Carotin, Vitamin E, Selen, Folsäure, B-Vitamine), vermieden werden. Deren postulierter Nutzen konnte nicht in randomisierten Studien bestätigt werden. Eine große randomisierte, kontrollierte Studie ist bereits auf den Weg gebracht worden: Der Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) untersucht die Rolle von Vitamin D ( $2000 \text{ IE} \cdot \text{Tag}^{-1}$ ) und marinen Omega-3-Fettsäuren ( $1 \text{ mg} \cdot \text{Tag}^{-1}$ ) in der Primärprävention von Malignomen und kardiovaskulären Erkrankungen an 20.000 US-amerikanischen Frauen und Männern (Alter  $\geq 65$  bzw.  $\geq 60$  Jahren).

### **Korrespondenzadresse**

**PD Dr. P. Stute**

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern  
Effingerstr. 102, 3010 Bern  
Schweiz  
petra.stute@insel.ch